

**Untersuchungen zur Bedeutung
des Heparins beim Wirkungsablauf
hyaluronidasehemmender
Substanzen**

Dorothea Waidl

1961

**Untersuchungen zur Bedeutung
des Heparins beim Wirkungsablauf
hyaluronidasehemmender
Substanzen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dorothea Waidl
geb. Hiekmann
aus Cottbus

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1961



INHALTSVERZEICHNIS

Problematik	5
Eigene Versuche	8
Methodik	8
Versuchsreihen	9
Berechnung der prozentualen Hemmung	12
Statistische Auswertung	13
Diskussion	26
Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	28



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555622_0009

Am Beispiel der Salicylate 1, 2), des Phenylbutazons 3), des Chloräthylbenz-methoxazons 4), der Glucokortikoide 5) und der Moorbäder 6-9), haben MATHIES und Mitarbeiter 1-12) den Wirkungsmechanismus hyaluronidasehemmender Substanzen aufzuklären versucht. Mit Hilfe der auch in der vorgelegten Arbeit angewandten, auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel-Methode konnten sie im Tierversuch an männlichen weissen Ratten zeigen, dass die hyaluronidasehemmende Wirkung bei adrenaletomierten Tieren ausbleibt. Dieses Versuchsergebnis beweist die Notwendigkeit der Nebenniere für das Zustandekommen einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität in vivo. Auffallend auch in diesen Versuchsergebnissen war die Tatsache, dass beispielsweise auch Prednisolon als Nebennierenrindenhormonderivat bei seiner hyaluronidasehemmenden Wirkung der Anwesenheit der Nebenniere bedurfte. Mit diesem Versuchsergebnis wurden bereits gelegentlich geäusserte Ansichten, dass antirheumatisch wirksame Substanzen über eine Nebennierenrindenaktivierung wirksam sind, zumindest für den hyaluronidasehemmenden Effekt in Frage gestellt. Weiter haben DOMENJOZ 13), MATHIES 8) und JUNG 14) gezeigt, dass der Ascorbinsäuredepletionseffekt der Nebenniere nach hyaluronidasehemmenden Substanzen mit Ausnahme der Nebennierenrindenhormone bei hypophysektomierten Ratten ausbleibt. Der Ascorbinsäuredepletionseffekt stellt nach SAYERS und SAYERS 15, 16) einen Beweis für die Aktivierung der Nebennierenrinde dar. Demnach wird durch die geprüften hyaluronidasehemmenden Stoffe tatsächlich die Nebennierenrinde bei intakten Ratten stimuliert. Nun haben aber MATHIES und Mitarbeiter 1-12) zeigen können, dass bei hypophysektomierten Tieren trotz Ausbleibens der Ascorbinsäuredepletion die hyaluronidasehemmende Wirkung erhalten ist. Die Stimulierung der Nebennierenrinde kann damit nicht als Voraussetzung für die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität angesehen werden. Wenn andererseits die Anwesenheit der Nebenniere erforderlich ist, blieb anzunehmen, dass der hyaluronidasehemmende Effekt entsprechend wirksamer Substanzen eine Nebennierenmarkfunktion mit Ausschüttung von Katecholaminen darstellt. Diese Annahme wird durch die Untersuchungen von MATHIES und Mitarbeiter 17, 18) bestätigt, nach denen die Nebennierenkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin nicht nur bei intakten, sondern auch bei adrenaletomierten Ratten eine hyaluronidasehemmende Wirkung gleicher Grössenordnung hervorrufen. Das Ausmass der hyaluronidasehemmenden Wirkung ist bei beiden Katecholaminen in gleicher Dosierung annähernd gleich. Man hat vielleicht den Eindruck, dass der hyaluronidasehemmende Effekt des Noradrenalins unbedeutend stärker ist als der des Adrenalins. Auffällig ist jedoch, dass geringere Dosen zeitlich eher das Maximum ihres hyaluronidasehemmenden Effektes erzielen als grössere Dosierungen. Bei einer intravenösen Gabe von 1 μ g Adrenalin bzw. Noradrenalin pro 100 g Tier wird das Maximum der Hemmung etwa 15 Minuten p.i. erreicht, während 6 μ g Adrenalin bzw. Noradrenalin pro

100 g Tier ihr Maximum der hyaluronidasehemmenden Wirkung 45 Minuten p.i. erkennen lassen. 0,5 μ pro 100 g Tier führten dagegen nicht mehr zu einer statistisch fassbaren Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. Etwa 1 μ Adrenalin bzw. Noradrenalin muss demnach als Mindestdosis bei intravenöser Gabe angesehen werden, die eine deutliche Hyaluronidasehemmung erzielen lässt. In beiden Versuchsreihen, sowohl mit 1 μ als auch mit 6 μ Adrenalin bzw. Noradrenalin pro 100 g Tier fiel auf, dass die Hyaluronidasehemmung erst nach Abklingen der primären, an der Pupillenweite registrierbaren Katecholaminwirkung auftritt. Es war nach diesen Versuchsergebnissen wahrscheinlich, dass erst nach Abklingen der Katecholaminwirkung ein hyaluronidasehemmender Effekt deutlich wird. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass höhere Katecholamindosen später zu einer Hyaluronidasehemmung führen, da grössere Mengen naturgemäss später durch die Monaminoxidase abgebaut und damit unwirksam werden. Eine andere Möglichkeit der Deutung wäre die Wirksamkeit bezüglich der Hyaluronidasehemmung von Katecholamin-Abbauprodukten. Um die hier vorliegenden Verhältnisse zu klären, wurden von SCHLIERF 19) Versuche mit Adrenalininfusionen durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei adrenaletomierten Ratten auch während einer zweistündigen Adrenalininfusion keine Hyaluronidasehemmung sichtbar wird. Diese tritt vielmehr erst in einem gewissen Zeitabstand nach Absetzen der Infusion in Erscheinung. Damit ist die Anwesenheit von Katecholaminabbauprodukten als auslösendes Moment für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung auszuschliessen, denn diese stehen während einer zweistündigen Adrenalininfusion in ausreichender Menge zur Verfügung. Sowohl durch einmalige Katecholamininjektion als auch durch Adrenalininfusionen über einen längeren Zeitraum wird der Katecholaminblutspiegel über kürzere oder längere Zeit über sein Normalniveau erhöht, und es hat den Anschein, als ob die Rückkehr auf den Normalgehalt die Hyaluronidasehemmung auslöst. Um diese Feststellung weiter zu erhärten, wurden während der genannten Adrenalininfusion "Spitzen" durch zusätzliche intravenöse Injektionen gesetzt. Hierbei konnte eine Hyaluronidasehemmung bereits während der Adrenalininfusionen im Anschluss an die zusätzliche Adrenalininjektion festgestellt werden. Damit schien gesichert, dass der Abfall des Katecholaminblutspiegels auf ein niedrigeres Niveau die Hyaluronidasehemmung auslöst, wobei die absolute Höhe des Blutspiegels keine Rolle zu spielen scheint. Auch durch von ECKELMANN 20) und MECKEL 21) mit Reserpingaben durchgeführte Versuche wurde diese Ansicht bestätigt. Sie konnten zeigen, dass auch der Abfall des Katecholaminspiegels unter den Normalwert eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität erkennen lässt. Auffallend war, dass Adrenalin-Dauerinfusionen im Gegensatz zu adrenaletomierten Tieren bei intakten Ratten bereits während der Infusion eine Hyaluronidasehemmung erzielen 19). Für dieses Phänomen mussten zusätzliche Katecholamin-Ausschüttungen aus dem Nebennierenmark verantwortlich gemacht werden. Die Annahme, dass diese durch eine Nebennierenrindenhormonfreisetzung aus der Nebennierenrinde durch die Adrenalinwirkung auf dem Wege über die Hypophyse zu Wege gebracht wird, wurde durch die Versuche von

SCHLIERF 19) widerlegt, da Adrenalin-Dauerinfusionen bei hypophysectomierten Tieren ebenfalls während der Infusion eine Hyaluronidasehemmung erkennen liessen. Demzufolge wurde eine nebennierenmarkmobilisierende Wirkung des Adrenalins diskutiert, die entgegen anderen Autoren auch von MALORNI 22) und FORST 23) angenommen wird. Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren von KAINZ 24) ergaben einen deutlichen Anstieg über die Normalwerte nach einmaliger Gabe von Adrenalin mit anschliessender Rückkehr auf den Ausgangswert. Da MATHIES 12) sowie SCHUB 25) das gleiche Verhalten auch nach Phenylbutazon und Östronsulfat, bei denen auch durch andere Untersuchungsmethoden eine katecholaminausschüttende Wirkung sichergestellt wurde, feststellen konnten, kann geschlossen werden, dass nach Adrenalin eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark erfolgt.

Die genannten Ergebnisse lassen vermuten, dass durch das Absinken des Katecholaminblutspiegels auf niedrigere Werte weitere Reaktionen im Organismus in Gang gesetzt werden, die letztlich die Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität bedingen. Eine Beteiligung an diesem Reaktionsablauf ist für solche körpereigene Stoffe zu diskutieren, deren hyaluronidasehemmende Wirkung in vivo bzw. in vitro bereits bekannt ist.

VAN CANEGHEM, MARX und SPIER 26) sowie PANTLITSCHKO und KAISER 27) beschrieben bereits die Hyaluronidasehemmung des Heparins in vitro. MAXEIN 28) und ZIWARI 29) haben die Hyaluronidasehemmung des Heparins in vivo bestätigen können. Dieser Effekt ist bei adrenalectomierten Tieren zwar etwas geringer aber noch deutlich vorhanden. Durch Protaminsulfat als heparininaktivierende Substanz wird die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins aufgehoben. Auch der hyaluronidasehemmende Effekt der Salicylate, des Phenylbutazons, der Glucokortikoide, der im Moor wirksamen Stoffe und des Adrenalins, wird nach Untersuchungen von MATHIES und Mitarbeiter 30) durch Protaminsulfat blockiert. Damit ist die Mitwirkung des Heparins am Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen im Anschluss an eine Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark zu diskutieren. Hierbei sind bereits sehr geringe Heparindosen zwischen 1,5 IE und 15 IE pro 100 g Tier hyaluronidasehemmend wirksam. Diese Mengen zeigen noch keine sicher fassbaren Veränderungen der Blutgerinnung. Nach HARDEGG und MAASS 31) bilden 15 IE pro 100 g Tier bei der Ratte die Grenze, über der eine Gerinnungsverlängerung fassbar wird.

Im Anschluss an diese Versuche war es interessant zu prüfen, welche Wirkung eine Heparin-Dauerinfusion über einen längeren Zeitraum hinsichtlich der Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität ausübt. Aus den oben genannten Untersuchungen ist ersichtlich, dass Adrenalin nur durch aufeinanderfolgende Katecholaminausschüttungen aus dem Nebennierenmark hyaluronidasehemmend wirksam werden kann. Es war zu prüfen, ob bei der vermuteten Freisetzung von Heparin aus den Mastzellen die gleichen Verhältnisse vorliegen, oder ob auch eine laufende Erhöhung des Heparinspiegels eine andauernde Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität bedingt.

METHODIK

Es wurden männliche weisse Ratten im Gewicht von 135 bis 260 g für die Versuche verwendet. Die Adrenalektomie wurde in Aethernarkose durchgeführt. Die adrenalektomierten Tiere wurden mit Hafermark und Zucker kohlehydratreich ernährt und erhielten zur Aufrechterhaltung des Ionenhaushaltes physiologische Kochsalz-Lösung als Trinkflüssigkeit. Die Ratten wurden 48 Stunden nach der Adrenalektomie in Versuch genommen, da nach Untersuchungen des Thorn-Tests und nebennierenbedingten Grundumsatzes durch KARG 32), sowie nach histologischen Versuchsergebnissen von BACHMANN 33) und CANALIS 34) im Verlauf von 2 Tagen eine Regeneration funktionstüchtigen Nebennierengewebes kaum anzunehmen ist. Die Hyaluronidase-Aktivität wurde an der Ausbreitung einer Farbstoff- bzw. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor und zu verschiedenen Zeiten während und nach einer Dauerinjektion mit Heparin (Liquemin) ermittelt. Hierzu wurde die Bauchhaut 48 Stunden vor dem Versuch mit Pilca enthaart. Die reine Farbstoff-Quaddel wurde mit 0,1 ccm einer 0,6%igen Evansblau-Lösung streng intracutan gesetzt. Zur Herstellung der Farbstoff-Hyaluronidase-Lösung wurden in 2 ccm der oben angegebenen 0,6%igen Evansblau-Lösung 150 IE Hyaluronidase gelöst, so dass bei der intracutanen Injektion von 0,1 ccm 7,5 IE Hyaluronidase zur Wirkung kamen. Ausgewertet wurde die 10 Minuten nach Injektion erreichte Ausbreitung der Farbstoff-Flecken, da nach MADINAVEITIA 35) in dieser Zeit das Spreading ein reiner Hyaluronidase-Effekt ist. Das Ausbreitungsfeld wurde durch Übertragung der Konturen auf Zelluloidstreifen und anschliessende planimetrische Ausmessung bestimmt. Naturgemäss zeigt die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel eine weitaus raschere Ausbreitung, als die reine Farbstoff-Quaddel. Dagegen weist die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel eine gewisse Hemmung der Ausbreitung auf, wenn eine hyaluronidasehemmende Substanz appliziert wird. Die Versuche wurden in Narkose mit 30 mg Evipan-Natrium pro 100 g Tier durchgeführt. Bei mehrstündiger Versuchsdauer erwies sich die Kombination von 20 mg Evipan-Natrium und 8,8 mg Luminal-Natrium pro 100 g Tier als zweckmässig. Ein Einfluss von Barbituraten auf die Aktivität der Hyaluronidase besteht nach WILHELMI 36) nicht, ebensowenig nach Versuchen von MATHIES 37).

Heparin wurde i. v. in die freigelegte Femoralvene injiziert und zwar durch eine mittels eines dünnen Schlauches an eine fixierte Spritze angeschlossene Kanüle. Dadurch war eine Dauerinjektion auch über mehrere Stunden technisch gut möglich. Die Heparin-Anfangsdosis betrug zunächst 1,5 IE und wurde im Verlauf einer Minute injiziert (diese Applikation wurde von den Ratten noch gut vertragen). Dann wurden weiter 1 IE Heparin pro Minute verabfolgt. Die Injektionsflüssigkeit enthielt in 0,05 ml physiologischer Kochsalz-Lösung 1 IE Heparin. Die Hyaluronidasehemmung wurde 15, 45, 80 und 120 Minuten nach Beginn der Injektion sowie 45, 90 und 120 Minuten nach Beendigung der Injektion bestimmt. Diese Versuchsreihen wurden sowohl an intakten als auch an adrenalektomierten Ratten durchgeführt.

VERSUCHSREIHEN

I. NORMALTIERE

Die Heparin-Anfangsdosis betrug 1,5 IE (im Verlauf einer Minute injiziert), anschliessend wurden über 120 Minuten 1 IE pro Minute gegeben. Die Hyaluronidasehemmung wurde 15, 45, 80 und 120 Minuten nach Beginn der Injektion bestimmt, sowie 45, 90 und 120 Minuten nach Beendigung der Dauerinjektion.

Versuchsreihe 1

a) Hyaluronidasehemmung 15 und 45 Minuten nach Beginn der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff-Hyalase-Quaddel		
		vor	15'	45'	vor	15'	45'
		mm ²	nach mm ²	mm ²	mm ²	nach Beginn mm ²	mm ²
I	215	122	124	126	208	161	170
II	250	115	128	118	210	180	152
III	225	150	140	131	220	173	180
IV	195	130	131	122	195	142	168
V	175	132	135	130	219	170	165

TABELLE 1

b) Hyaluronidasehemmung 80 und 120 Minuten nach Beginn der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff-Hyalase-Quaddel		
		vor	80'	120'	vor	80'	120'
		mm ²	nach mm ²	mm ²	mm ²	nach Beginn mm ²	mm ²
I	225	131	128	130	196	138	125
II	210	128	129	125	195	161	138
III	235	120	120	118	204	148	139
IV	230	125	120	112	206	128	138
V	225	110	111	110	212	138	140

TABELLE 2

Versuchsreihe 2

a) Hyaluronidasehemmung 45 Minuten nach Beendigung der Heparin-Dauerinjektion von 120 Minuten:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff-Hy´ase-Quaddel	
		vor	45´	vor	45´
		mm ²	nach mm ²	mm ²	nach Beendigung mm ²
I	210	123	120	195	120
II	220	135	115	232	140
III	205	130	128	220	135
IV	160	132	125	220	145
V	260	125	116	225	160

TABELLE 3

b) Hyaluronidasehemmung 90 und 120 Minuten nach Beendigung der Heparin-Dauerinjektion von 120 Minuten:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff-Hy´ase-Quaddel		
		vor	90´	120´	vor	90´	120´
		mm ²	nach mm ²	mm ²	mm ²	nach Beendigung mm ²	mm ²
I	155	134	141	131	218	192	202
II	160	150	130	135	219	190	204
III	160	160	135	133	214	198	205
IV	205	138	120	128	220	195	205
V	140	131	135	130	218	187	210

TABELLE 4

II. ADRENALEKTOMIERTE TIERE

Die Heparin-Anfangsdosis betrug ebenfalls wieder 1,5 IE (im Verlauf einer Minute injiziert), anschliessend über 120 Minuten 1 IE pro Minute. Die Hyaluronidasehemmung wurde 15, 45, 80 und 120 Minuten nach Beginn der Injektion und 45, 90 und 120 Minuten nach Beendigung der Dauerinjektion bestimmt.

Versuchsreihe 3

a) Hyaluronidasehemmung 15 Minuten nach Beginn der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff-Hyalase-Quaddel	
		vor	15'	vor	15'
		mm ²	nach mm ²	mm ²	nach Beginn mm ²
I	165	110	122	199	160
II	150	110	118	180	145
III	155	110	112	195	160
IV	210	120	115	215	152
V	150	140	135	230	190

TABELLE 5

b) Hyaluronidasehemmung 45 Minuten nach Beginn der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff-Hyalase-Quaddel	
		vor	45'	vor	45'
		mm ²	nach mm ²	mm ²	nach Beginn mm ²
I	150	140	110	230	173
II	135	134	130	225	182
III	150	120	119	212	172
IV	210	120	118	215	171
V	215	122	118	220	162

TABELLE 6

c) Hyaluronidasehemmung 80 und 120 Minuten nach Beginn der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff-Hyalase-Quaddel		
		vor	80'	120'	vor	80'	120'
			nach			nach Beginn	
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
I	215	121	112	110	215	165	150
II	220	131	115	121	220	140	140
III	245	128	115	120	215	138	158
IV	230	130	135	131	230	150	165

TABELLE 7

Versuchsreihe 4

a) Hyaluronidasehemmung 45 Minuten nach Beendigung der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff-Hy´ase-Quaddel	
		vor	45´ nach mm ²	vor	45´ nach Beendigung mm ²
I	185	130	115	190	185
II	135	130	130	195	170
III	145	140	150	210	202
IV	225	130	130	210	195
V	185	140	125	219	204

TABELLE 8

b) Hyaluronidasehemmung 90 und 120 Minuten nach Beendigung der Heparin-Dauerinjektion:

Tier	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff-Hy´ase-Quaddel		
		vor	90´	120´ nach mm ²	vor	90´	120´ nach Beendigung mm ²
I	185	130	125	121	225	205	202
II	165	129	118	122	220	209	205
III	165	131	132	126	225	210	208
IV	235	136	132	131	235	215	210
V	195	130	112	115	220	200	198

TABELLE 9

BERECHNUNG DER PROZENTUALEN HEMMUNG

Die Berechnung der Hyaluronidasehemmung geschah in der Weise, dass die Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddel vor dem Versuch mit einer 100%igen Hemmung, die der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor dem Versuch mit einer 0%igen Hemmung gleichgesetzt wurde. Auf den hierdurch festgelegten Masstab wurde die Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zu verschiedenen Zeiten nach Einwirkung der betreffenden Substanz bezogen.

Die sich ergebende Formel:

$$H = \frac{(FHQ \text{ vor} - FHQ \text{ nach}) \times 100}{(FHQ \text{ vor} - F \text{ vor})}$$

H = Hyaluronidasehemmung; FHQ = Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel;

F = Farbstoff-Quaddel.

1. Statistisches Modell.

Die Ausbreitung einer Quaddel (reine Farbstoff-Quaddel bzw. Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel) zu einem bestimmten Zeitpunkt des Versuches hängt im wesentlichen von diesem Zeitpunkt und von dem jeweiligen Versuchstier ab. Die statistische Analyse der Versuchsergebnisse hatte diese beiden Faktoren zu berücksichtigen und dementsprechend war dann das statistische Modell zu wählen, das der Auswertung der Versuche zugrunde gelegt wurde. Auf Grund der Erfahrungen früherer Versuche war es berechtigt anzunehmen, dass die Änderung, welche ein Quaddel-Typus zu einem bestimmten Zeitpunkt des Versuches gegenüber dem Ausgangswert erfährt, weitgehend von dem Versuchstier unabhängig ist, d.h., dass diese Grösse für den Zeitpunkt des Versuches und für den Quaddel-Typus charakteristisch ist.

Der Einfluss des einzelnen Versuchstieres macht sich im wesentlichen lediglich in der tatsächlichen Grösse der Quaddeln bemerkbar, nicht jedoch in den Änderungen, welche die Quaddeln zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches erfahren. Aus diesem Sachverhalt ergab sich die Berechtigung, ein additives statistisches Modell zu wählen, das die beiden Variabilitätsfaktoren

Versuchstier - Zeitpunkt der Bestimmung

als im wesentlichen voneinander unabhängige, sich additiv überlagernde Grössen ansieht. Diesem Modell entspricht die Auswertung der Versuchsergebnisse mittels zweifacher Varianz-Analysen, in denen getrennt die Varianz zwischen den Tieren und die Varianz zwischen den Zeitpunkten der Bestimmung untersucht wird.

Für diejenigen Teilversuchsreihen, bei denen die Hyaluronidasehemmung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten des Versuches bestimmt worden war, konnte die statistische Auswertung getrennt für die reine Farbstoff-Quaddel und für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel durchgeführt werden. Bei den Versuchsreihen 2 a, 3 a, 3 b und 4 a dagegen wurde das Verhalten der reinen Farbstoff-Quaddel und dasjenige der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel simultan ausgewertet. Die Bedeutung der Varianz-Analysen ist in diesen Fällen eine andere als bei der getrennten Auswertung der beiden Quaddel-Typen.

Eine unmittelbare Prüfung der Richtigkeit des statistischen Modells lässt sich nicht durchführen, wenn nicht Mehrfachbestimmungen der Hyaluronidasehemmung zum gleichen Zeitpunkt am gleichen Tier vorliegen. Immerhin lässt sich durch Anwendung des Bartlett-Tests ein Anhaltspunkt dafür gewinnen, ob das statistische Modell als richtig angesehen werden darf oder nicht. Dieser Prüfung liegt folgender Gedankengang zugrunde. Die Ausbreitung eines Quaddel-Typus vor Beginn des Versuches hängt wesentlich von dem jeweiligen Versuchstier ab, d.h. die an den verschiedenen Tieren einer Teilversuchsreihe gemessenen Werte weisen eine Varianz s^2 um ihr arithmetisches Mittel $\bar{x}$ auf. Das gleiche gilt natürlich auch für die

Werte, die während des Versuches bestimmt worden sind. Trifft das statistische Modell zu, so müssen diese Varianzen von dem Zeitpunkt der Bestimmung unabhängig sein, d. h. sie müssen untereinander homogen sein. Ob diese Folgerung aus dem statistischen Modell für die vorliegenden Ergebnisse zutrifft, wurde mittels des Bartlett-Tests geprüft. Sein Ergebnis findet sich in den Tabellen 10-18 am Fusse der jeweiligen Varianz-Analyse und soll bereits hier diskutiert werden. Bei der Durchführung des Bartlett-Tests wird eine Prüfgrösse $\chi^2_{\text{emp.}}$ errechnet, die wie Chi-Quadrat verteilt ist, wenn die geprüften Varianzen untereinander homogen sind. Die Zahl der Freiheitsgrade dieser Chi-Quadrat-Verteilung entspricht der unter n angegebenen Zahl. Die Überschreitungswahrscheinlichkeiten p der errechneten Prüfgrössen $\chi^2_{\text{emp.}}$ sind in keinem Falle kleiner als 5%. Es bestand daher keine Veranlassung, auf Grund des Bartlett-Tests die Hypothese zu verwerfen, die miteinander verglichenen Varianzen s^2 seien homogen. (Die Grösse dieser Varianzen findet sich in den Tabellen 19-27). Der Bartlett-Test liefert somit keine Anhaltspunkte dafür, dass das zugrunde gelegte statistische Modell dem realen Sachverhalt nicht entspricht. Es sei noch darauf hingewiesen, dass bei anderen Arbeiten mit der gleichen Fragestellung, bei denen es möglich war, Doppelbestimmungen durchzuführen (Langzeit-Versuche; Herr Haupt) ein exakter statistischer Beweis für die Richtigkeit des zugrunde gelegten Modells geführt werden konnte.

Die tatsächlich gemessenen Werte weisen selbstverständlich gewisse Abweichungen von denjenigen Werten auf, die auf Grund des statistischen Modells zu erwarten sind. Dies kann einerseits auf Messfehlern beruhen, andererseits wird es auch ein Ausdruck für die biologische Variabilität in der Reaktion der Tiere sein. Ein Mass für die Grösse dieser Abweichungen liefern die Varianz-Analysen in Form der Rest-Varianz. Diese Rest-Varianz wurde dementsprechend von uns als Versuchsfehler den statistischen Prüfungen zugrunde gelegt. Bei denjenigen Teil-Versuchsreihen, bei denen das Verhalten der reinen Farbstoff-Quaddel und dasjenige der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel gemeinsam ausgewertet werden musste, war die Bestimmung der Rest-Varianz, d. h. des Versuchsfehlers, der einzige Zweck der Varianz-Analysen. Den übrigen Varianz-Komponenten der Varianz-Analysen kommt in diesem Falle keine unmittelbare biologische Bedeutung zu.

Soweit das Verhalten der reinen Farbstoff-Quaddel und dasjenige der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel getrennt untersucht wurde, sind die beiden Varianz-Komponenten "Varianz zwischen den Tieren" bzw. "Varianz zwischen den Zeiten" ein Mass für die Grösse des Einflusses, den die beiden Variabilitätsfaktoren "Versuchstier" bzw. "Versuchszeit" auf die Grösse der jeweiligen Quaddeln ausüben. Nur wenn diese Varianz-Komponenten statistisch gesichert wesentlich grösser sind als die Rest-Varianz, d. h. als der Versuchsfehler, kann als statistisch gesichert gelten, dass zwischen der Grösse der Quaddeln bei den verschiedenen Versuchstieren bzw. dass zwischen der Grösse der Quaddeln zu den verschiedenen Versuchszeiten statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Der Vergleich dieser beiden Varianz-Komponenten mit der Rest-Varianz erfolgte mittels des Varianz-Quotienten-Tests (F-Test), dessen Ergebnisse in den Varianz-Analysen angegeben sind.

F_{emp} bedeutet hierin den Varianz-Quotienten zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Rest-Varianz. Nur wenn dieser Varianz-Quotient in der zugehörigen F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die kleiner als 5% ist, kann als statistisch gesichert gelten, dass die betreffende Varianz-Komponente einen wesentlichen Einfluss des zugehörigen Variabilitäts-faktors zum Ausdruck bringt.

Der Fragestellung, die dem Gesamt-Versuch zugrunde liegt, entspricht es, dass nur die Änderungen der Quaddeln gegenüber dem Ausgangswert interessieren. In denjenigen Fällen, in denen die Varianz-Analysen einen gesicherten Einfluss des Zeitfaktors auf die Grösse der Quaddel erkennen liessen, war daher noch gesondert zu prüfen, zu welchen Zeitpunkten speziell eine gesicherte Änderung in der Grösse der Quaddeln gegenüber ihrem Ausgangswert vorliegt. Hierzu wurde zunächst für jeden Zeitpunkt t das arithmetische Mittel $\bar{x}_t$ aus den zu diesem Zeitpunkt beobachteten Quaddel-Grössen berechnet. Da nach dem statistischen Modell die Änderung der Quaddel-Grösse von dem jeweiligen Versuchstier unabhängig ist, ist die beste statistische Schätzung dieser Änderung gegenüber dem Ausgangswert die Mittelwerts-Differenz $\bar{x}_t - \bar{x}_0$. Die Grösse dieser Mittelwerts-Differenzen für die verschiedenen Zeitpunkte des Versuches findet sich in den Tabellen 19-27. Es war nun zu prüfen, für welche Zeitpunkte speziell diese Mittelwerts-Unterschiede wesentlich von Null verschieden sind, d.h. für welche Zeitpunkte die Änderungen der Quaddel-Grössen nicht mehr als zufällig angesehen werden können. Im Anschluss an die Varianz-Analysen wurde hierzu der Duncan-Test angewandt, der zur simultanen Prüfung mehrerer Mittelwerts-Differenzen dient. Es wird hierbei die Rest-Varianz aus den Varianz-Analysen als Fehler-Varianz verwandt. Der Duncan-Test gibt die unteren Grenzen an, welche die Mittelwerts-Unterschiede überschreiten müssen, damit mit vorgeschriebener Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, der betreffende Mittelwerts-Unterschied sei gesichert von Null verschieden. Da die Tabellen, die für die Durchführung des Duncan-Tests notwendig sind, zur Zeit nur für die Irrtumswahrscheinlichkeiten 5% und 1% vorliegen, konnten die Ergebnisse des Tests nur auf dem 5%- bzw. auf dem 1%-Niveau formuliert werden, auch dann, wenn offensichtlich die tatsächliche Irrtumswahrscheinlichkeit wesentlich kleiner war. Die bei der Durchführung des Tests ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit findet sich in den Tabellen 19-27 in der mit "Sicherung" überschriebenen Spalte, soweit diese Irrtumswahrscheinlichkeit nicht grösser als 5% bzw. nicht grösser als 1% war. Nur in diesen Fällen kann behauptet werden, dass zu dem betreffenden Zeitpunkt eine statistisch schwach bzw. eine statistisch ausreichend gesicherte Änderung in der Ausbreitung der Quaddel gegenüber ihrem Ausgangswert vorliegt. Schliesslich enthalten die Tabellen 19-27 noch die prozentuale Hyaluronidasehemmung, die in der üblichen Weise berechnet wurde.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Es sollen zunächst die Ergebnisse der Varianz-Analysen besprochen werden, wobei nur diejenigen Teil-Versuchsreihen interessieren, bei denen die Ergebnisse über die reine Farbstoff-Quaddel bzw. die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel getrennt ausgewertet wurden. Bei den anderen Teil-Versuchsreihen diente die Varianz-Analyse lediglich dazu, die Rest-Varianz zu ermitteln, die später für die Durchführung des Duncan-Tests benötigt wird.

Bei der reinen Farbstoff-Quaddel ergab sich nur bei der Versuchsreihe 4 b eine schwache Sicherung dafür, dass sich ihre Werte gegenüber dem Ausgangswert geändert haben. Dies schliesst allerdings nicht aus, dass möglicherweise bei einer grösseren Anzahl von Versuchstieren auch bei den anderen Versuchsreihen eine solche Aussage zu sichern gewesen wäre. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei verschiedenen Versuchsreihen die "Varianz zwischen den Tieren" gesichert grösser ist als die Rest-Varianz, d. h., dass zwischen den Versuchstieren statistisch gesicherte Unterschiede in der Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddel vorliegen. Dies kann als Hinweis dafür dienen, dass die Methode des Spreading-Tests ausreichend genau ist, um bereits bei so kleinen Stichprobenumfängen die biologische Variabilität zwischen den Tieren zu erfassen.

Bei der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zeigte sich in allen Versuchsreihen, dass die "Varianz zwischen den Zeiten" gesichert grösser ist als die Rest-Varianz. Bei allen Versuchsreihen liegt somit für diesen Quaddel-Typus ein gesicherter Einfluss des Zeitfaktors auf die Ausbreitung der Quaddeln vor. Für welche Zeitpunkte speziell eine gesicherte Hyaluronidasehemmung gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, ergibt sich aus dem Ergebnis des Duncan-Tests in den Tabellen 19-27. Es zeigt sich, dass für sämtliche, in den Versuch einbezogene Zeitpunkte, eine gesicherte Änderung der Ausbreitung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel gegenüber dem Ausgangswert vorliegt.

Bereits weiter oben wurde darauf hingewiesen, dass sich aus dem Bartlett-Test die Homogenität der in den Tabellen 19-27 angegebenen Varianzen s^2 ergibt. Es hätte nun nahe gelegen, den "gemeinsamen" Wert dieser Varianzen als Schätzwert für den Versuchsfehler anzunehmen, d. h. eine einfache Varianz-Analyse anstelle der mehrfachen Varianz-Analyse durchzuführen. Dass dies jedoch nicht zulässig ist, bzw., dass hiermit ein erheblicher Verlust an Information verbunden ist, ergibt sich daraus, dass die Rest-Varianz der mehrfachen Varianz-Analyse in den meisten Fällen gesichert kleiner ist als die "gemeinsame" Varianz zwischen den Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die Grösse der Varianz der Messwerte zu einem Zeitpunkt ist ja tatsächlich kein Ausdruck für die biologische Variabilität der Tiere in ihrer Reaktion auf den Versuch, sie ist vielmehr nur ein Ausdruck der biologischen Variabilität in der Ausgangslage der Tiere, die als biologische Konstante in den Versuch eingeht, jedoch mit der Bewertung des eigentlichen Versuchsablaufes nichts zu tun hat.

3. Hinweise zur Interpretation der statistischen Ergebnisse.

Aus den beigegebenen Zeichnungen (Abbildungen 1 und 2) ergibt sich, dass der Verlauf der Hyaluronidasehemmung bei den Normaltieren und bei den adrena-
lektomierten Tieren während der Heparin-Dauerinjektion sich kaum unterscheiden.
Wesentliche Unterschiede zwischen diesen beiden Tiergruppen treten erst
nach Beendigung der Dauerinjektion auf, und zwar in der Weise, dass bei den
adrenalektomierten Tieren 45 Minuten nach Beendigung der Dauerinjektion die
Hyaluronidasehemmung sich gegenüber dem letzten Wert während der Dauerin-
jektion wesentlich verringert hat, während bei den Normaltieren sogar noch eine
Zunahme der Hyaluronidasehemmung zu diesem Zeitpunkt feststellbar ist. Ob
sich dagegen die beiden Tiergruppen zu den Zeitpunkten 90 Minuten und 120
Minuten nach Beendigung der Dauerinjektion hinsichtlich der Grösse der Hyaluroni-
dasehemmung noch unterscheiden, lässt sich anhand der vorliegenden kleinen
Stichproben nicht mehr entscheiden. Der Verlauf der Kurven der reinen Farbstoff-
Quaddel ist zwar bei den beiden Tiergruppen verschieden, es lässt sich jedoch
kaum entscheiden, ob hier ein systematischer Unterschied oder nur ein zufälliger
Unterschied vorliegt. Die schwach gesicherte Verkleinerung der Farbstoff-Quaddel
bei den adrenaletomierten Tieren 120 Minuten nach dem Absetzen der Dauerin-
jektion dürfte ein rein zufälliger Effekt sein, zumindest zufällig in der Hinsicht,
dass er sich bereits im kleinen Stichprobenumfang bemerkbar macht.

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	4	724	181	6·03	5·0%
Zwischen Zeiten	2	102	51	1·70	-
Rest-Varianz	8	241	30		
Gesamt-Varianz	14	1.067	76		

$$n = 5; \chi^2_{\text{emp.}} = 5·561; p = 30\%$$

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	4	827	207	1·95	-
Zwischen Zeiten	2	6.550	3.275	30·90	0·1%
Rest-Varianz	8	849	106		
Gesamt-Varianz	14	8.226	588		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·731; p = 50\%$$

TABELLE 10

Versuchsreihe 1a

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	707	177	22·12	0·1%
Zwischen Zeiten	2	38	19	2·37	-
Rest-Varianz	8	65	8		
Gesamt-Varianz	14	810	58		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·041; p = 98\%$$

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	305	76	-	
Zwischen Zeiten	2	13.465	6.732	80·14	0·1%
Rest-Varianz	8	676	84		
Gesamt-Varianz	14	14.446	1.032		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2·403; p = 30\%$$

TABELLE 11

Versuchsreihe 1b

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	810	205	2·36	-
Zwischen Zeiten	3	30.277	10.092	100·00	0·1%
Rest-Varianz	12	1.046	87		
Gesamt-Varianz	19	32.133	1.691		

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 6·964; p = 5\%$$

TABELLE 12

Versuchsreihe 2a

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	355	89	1'39	-
Zwischen Zeiten	2	390	195	3'05	-
Rest-Varianz	8	509	64		
Gesamt-Varianz	14	1.254	90		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 7'066; p = 2\%$$

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	14	3	-	
Zwischen Zeiten	2	1.613	806	57'57	0'1%
Rest-Varianz	8	115	14		
Gesamt-Varianz	14	1.742	124		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1'986; p = 30\%$$

TABELLE 13

Versuchsreihe 2b

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.946	736	12'47	0'1%
Zwischen Zeiten	3	24.607	8.202	100'00	0'1%
Rest-Varianz	12	713	59		
Gesamt-Varianz	19	28.266	1.488		

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 2'466; p = 30\%$$

TABELLE 14

Versuchsreihe 3a

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	497	124	3·18	-
Zwischen Zeiten	3	32.742	10.914	100·00	0·1%
Rest-Varianz	12	464	39		
Gesamt-Varianz	19	33.703	1.774		

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·482; p = 90\%$$

TABELLE 15
Versuchsreihe 3b

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	477	159	6·62	5·0%
Zwischen Zeiten	2	158	79	3·29	-
Rest-Varianz	6	142	24		
Gesamt-Varianz	11	777	70		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2·052; p = 30\%$$

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	399	133	1·45	-
Zwischen Zeiten	2	12.838	6.419	69·77	0·1%
Rest-Varianz	6	555	92		
Gesamt-Varianz	11	13.792	1.254		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·928; p = 50\%$$

TABELLE 16
Versuchsreihe 3c

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.349	337	5'18	5'0%
Zwischen Zeiten	3	22.282	7.427	100'00	0'1%
Rest-Varianz	12	775	65		
Gesamt-Varianz	19	24.406	1.285		

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 3'326; p = 30\%$$

TABELLE 17
Versuchsreihe 4a

Farbstoff-Quaddel					
Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	363	91	6'07	5'0%
Zwischen Zeiten	2	204	102	6'80	5'0%
Rest-Varianz	8	119	15		
Gesamt-Varianz	14	686	49		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 4'352; p = 20\%$$

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel					
Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	320	80	13'33	1'0%
Zwischen Zeiten	2	1.204	602	100'00	0'1%
Rest-Varianz	8	48	6		
Gesamt-Varianz	14	1.572	112		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0'359; p = 80\%$$

TABELLE 18
Versuchsreihe 4b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	130	173			
H ^v	5	210	102			
E ^v	5	132	38	+ 2		
H ^{15'}	5	165	215	- 45	55' 5%	1%
E ^{15'}	5	125	30	- 5		
H ^{45'}	5	167	102	- 43	53' 3%	1%

TABELLE 19

Versuchsreihe 1a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	123	68			
H ^v	5	203	51			
E ^v	5	122	53	- 1		
H ^{80'}	5	143	156	- 60	73' 7%	1%
E ^{80'}	5	119	72	- 4		
H ^{120'}	5	136	38	- 67	81' 8%	1%

TABELLE 20

Versuchsreihe 1b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	129	24			
H ^v	5	218	195			
E ^v	5	121	32	- 8		
H ^{45'}	5	140	212	- 78	83' 8%	1%

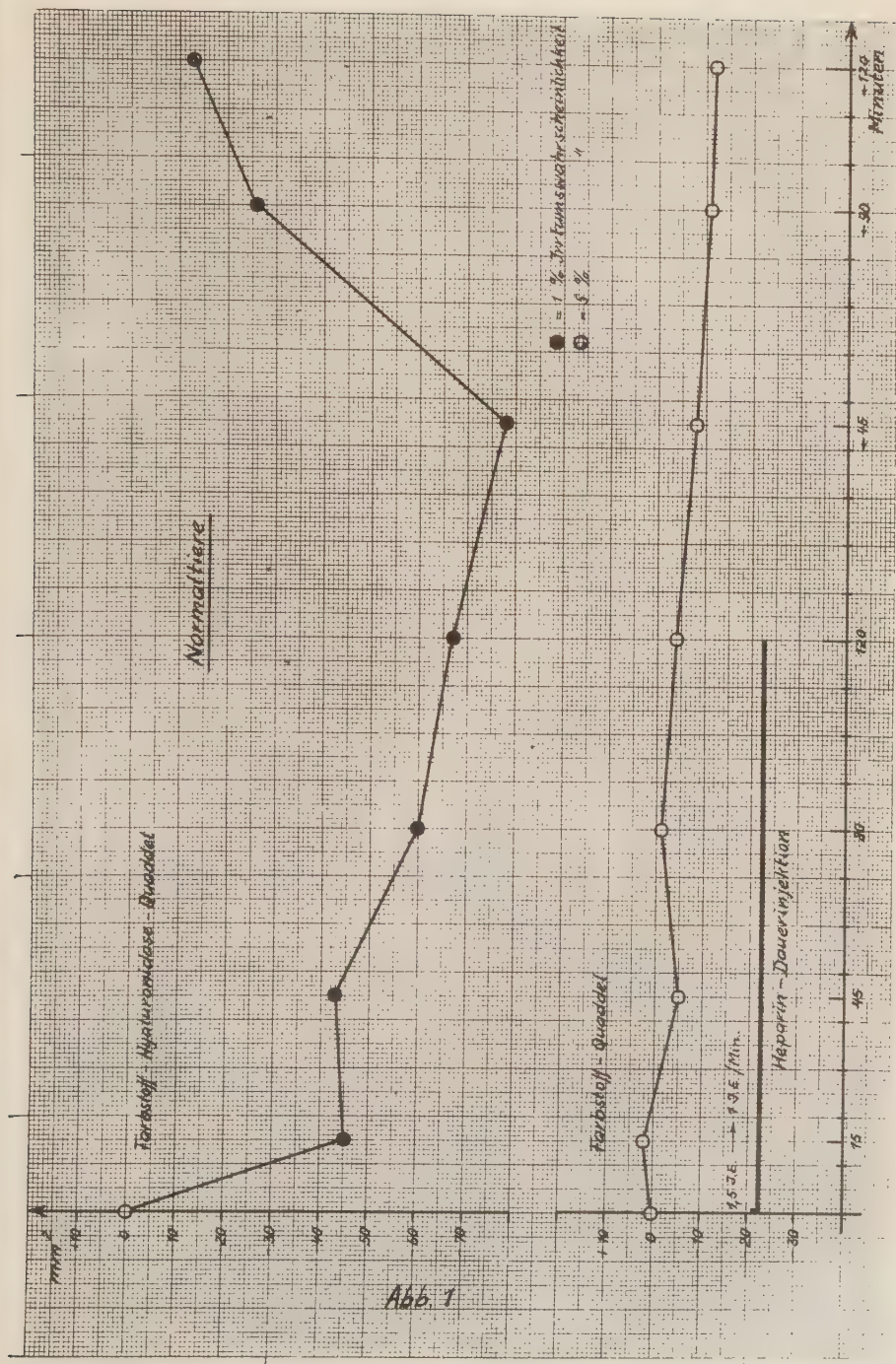
TABELLE 21

Versuchsreihe 2a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	143	147			
H ^v	5	218	5			
E ^v	5	132	62	- 11		
H ^{90'}	5	192	18	- 26	30' 8%	1%
E ^{90'}	5	131	7	- 12		
H ^{120'}	5	205	9	- 13	15' 3%	5%

TABELLE 22

Versuchsreihe 2b



	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	118	170			
H ^v	5	204	370			
E ^v	5	120	80	+ 2		
H ₁₅ ¹⁵	5	161	295	- 43	50° 1%	1%

TABELLE 23

Versuchsreihe 3a

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	127	85			
H ^v	5	220	53			
E ^v	5	119	51	- 8		
H ₄₅ ⁴⁵	5	172	50	- 48	49° 8%	1%

TABELLE 24

Versuchsreihe 3b

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	4	127	20			
H ^v	4	220	50			
E ^v	4	119	112	- 8		
H ₈₀ ⁸⁰	4	148	152	- 72	73° 6%	1%
E ₈₀ ¹²⁰	4	120	74	- 7		
H ₁₂₀ ¹²⁰	4	153	115	- 67	68° 4%	1%

TABELLE 25

Versuchsreihe 3c

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	134	30			
H ^v	5	205	143			
E ^v	5	130	162	- 4		
H ₄₅ ⁴⁵	5	191	196	- 14	18° 7%	5%

TABELLE 26

Versuchsreihe 4a

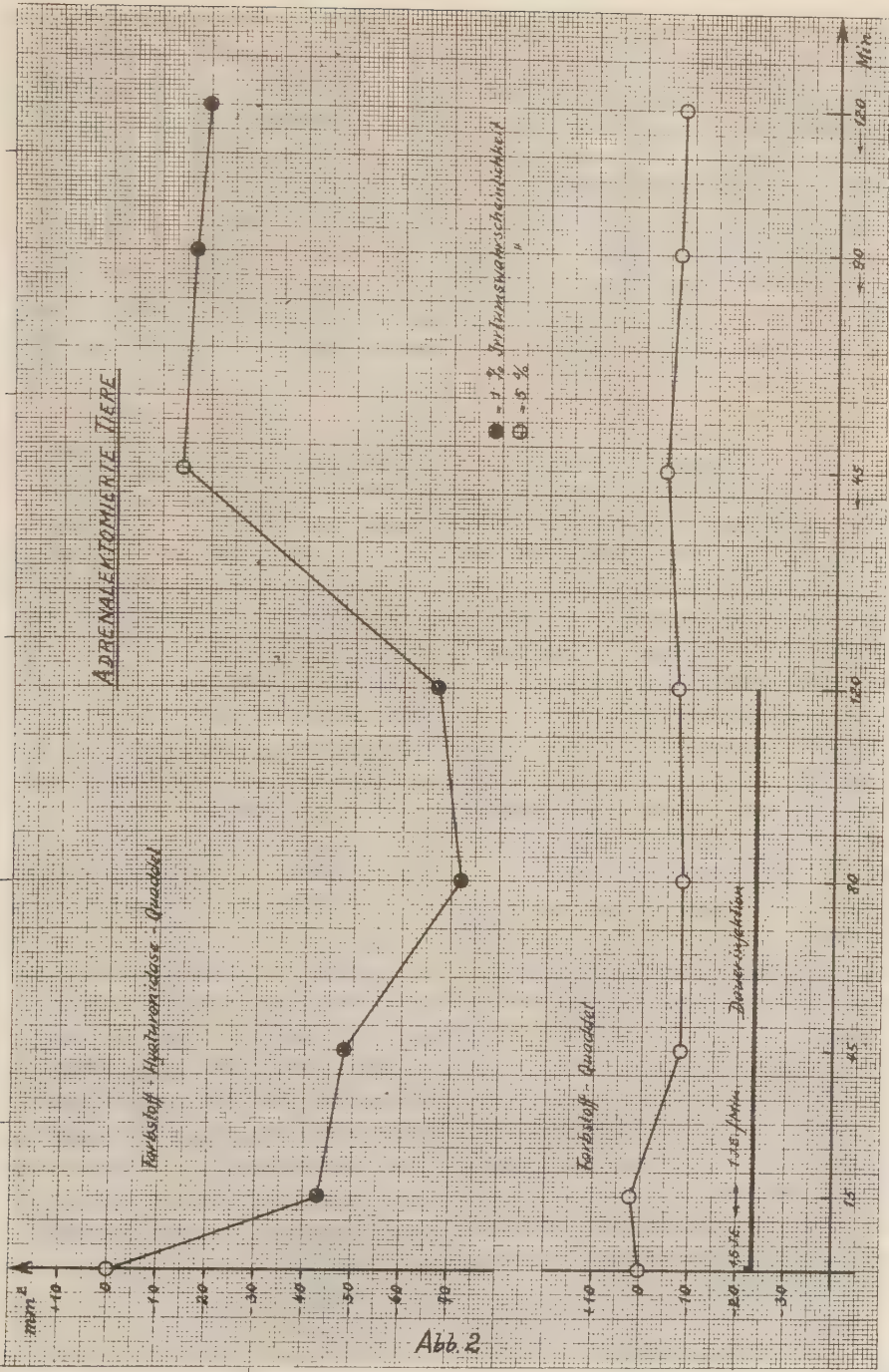


Abb. 2

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
E	5	131	8			
H ^v	5	225	37			
E ^v	5	124	77	- 7		
H ⁹⁰	5	208	32	- 17	17·4%	1%
E ⁹⁰	5	123	35	- 8		
H ¹²⁰	5	205	23	- 20	20·6%	1%
E ¹²⁰						

TABELLE 27

Versuchsreihe 4b

DISKUSSION

Die Versuche der vorgelegten Arbeit zeigen, dass sowohl bei intakten als auch bei adrenaletomierten Ratten eine Dauerinfusion von Heparin eine statistisch signifikante Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auslöst. Auffallend ist, dass bei adrenaletomierten Tieren die Hyaluronidasehemmung unmittelbar nach Absetzen der Infusion wieder zurückgeht, während sie bei den intakten Ratten noch etwa 50 Minuten andauert. Eine endgültige Erklärung für dieses Verhalten kann vorläufig nicht gegeben werden. Beide Versuchsreihen lassen jedoch erkennen, dass eine ständige Heparinzufuhr auch eine anhaltende Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bewirkt. Hierin werden Unterschiede zur Wirkung der Katecholamine deutlich sichtbar, die bei etwaigen Therapieversuchen rheumatischer Erkrankungen mit Adrenalinkörpern bzw. Heparin oder Heparinoiden von Bedeutung sind. Therapieversuche des Rheumatismus mit Heparin haben ISEMAIN und Mitarbeiter 38), LINQUETTE und Mitarbeiter 39), GREIF und WENNIG 40), MENDES DE LEON 41) sowie SCALABRINO 42) erfolgreich durchgeführt. Über therapeutische Erfolge mit Adrenalin beim Rheumatismus berichten FERENCZI 43) sowie R. SCHMIDT 44). Akute Besserungen rheumatischer Beschwerden sind nach Behandlung mit Adrenalin und Heparin, die keine analgetischen Effekte aufweisen natürlich nicht zu erwarten. Man würde eher Wirkungen erwarten können, die mit Bäderbehandlungen in einer Ebene liegen, da diese ebenfalls keine analgetischen Wirkungen, dagegen jedoch einen ausgesprochenen hyaluronidasehemmenden Effekt neben noch unbekannten Wirkungen aufweisen. Wichtiger als therapeutische Spekulationen erscheint jedoch das experimentelle Ergebnis, dass eine andauernde Heparinwirkung, vermutlich im Anschluss an wiederholte Adrenalinausschüttungen aus dem Nebennierenmark eine Rolle im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen spielt. Zumindest sind nicht wie beim Adrenalin wiederholte Blutspiegelsteigerungen mit anschliessendem Abfall erforderlich.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Bestimmung der Hyaluronidaseaktivität mit Hilfe einer auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel-Methode, wurde die Einwirkung von Heparin-Dauerinfusionen auf die Aktivität der Hyaluronidase untersucht. Im Gegensatz zu dem mit Adrenalin von anderen Autoren gefundenen Verhältnissen tritt nicht nur bei intakten, sondern auch bei adrenaletomierten Ratten bereits während der Infusion eine signifikante Hyaluronidasehemmung auf. Eine direkte hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins ist damit bewiesen, wogegen beim Adrenalin eine sekundäre Wirkung nach Rückkehr des Katecholaminspiegels auf ein niedrigeres Niveau vorliegt. Es wird vermutet, dass eine Heparinfreisetzung aus den Mastzellen im Anschluss an die genannte Katecholaminwirkung erfolgt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Mathies, H. u. Jankowski, A.:
Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 2) Mathies, H.:
Arzneim. Forsch. 8 (1958), 233
- 3) Mathies, H.; Hartmann, M. u. Biechele, I.:
Ärztl. Forsch. im Druck
- 4) Mathies, H. u. Werther, G. v.:
Arzneim. Forsch. 9 (1959), 576
- 5) Mathies, H.:
Zschr. f. ges. exper. Med. 131 (1959), 118
- 6) Mathies, H.:
Internat. Kongr. f. univers. Moorforsch. Brüssel und Spa, Juni 1958
- 7) Mathies, H.:
Med. Mschr. 12 (1958), 685
- 8) Mathies, H.:
Zschr. f. Rheumaforsch. 18 (1959), 308
- 9) Mathies, H. u. Werther, G. v.:
Zschr. f. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 5 (1958), 503
- 10) Mathies, H.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 64 (1958), 617
- 11) Mathies, H.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65 (1959), 447
- 12) Mathies, H.:
Zschr. f. Rheumaforsch. 18 (1959), 205
- 13) Domenjoz, R.:
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 225 (1955), 14
- 14) Jung, M.:
Diss. München in Vorbereitung
- 15) Sayers, G. u. Sayers, M.:
Endocrinology 40 (1947), 256
- 16) Sayers, G. u. Sayers, M.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 50 (1949), 522
- 17) Mathies, H.:
Arch. int. pharmacodyn et t̃er im Druck
- 18) Mathies, H.; Glück, A.; Poulantzas, J. u. Schmidt, D.:
Med. Exper. 1 (1959), 64
- 19) Schlierf, G.:
Diss. München 1959
- 20) Eckelmann, R.:
Diss. München in Vorbereitung
- 21) Meckel, E.:
Diss. München in Vorbereitung
- 22) Malorni, G.:
Dtsch. med. Journ. 4 (1953), 1

- 23) Forst, A.W.: persönl. Mitteilung
- 24) Kainz, A.: Diss. München in Vorbereitung
- 25) Schub, T.: Diss. München 1959
- 26) Caneghem, P.v.; Marx, R. u. Spier, H.W.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 227 (1955), 149
- 27) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E.:
Biochem. Zschr. 322 (1951), 137
- 28) Maxein, H.: Diss. München 1959
- 29) Ziware, P.: Diss. München in Vorbereitung
- 30) Mathies, H. u. Mitarbeiter:
in Vorbereitung
- 31) Hardegg, W. u. Maass, W.:
Klin. Wschr. 33 (1955), 811
- 32) Karg, H.: persönl. Mitteilung
- 33) Bachmann, R.: Handbuch d. mikroskop. Anatomie d. Menschen VI/5
(1954), 222 ff, Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg
- 34) Canalis, P.: Intern. Mschr. Anat. 4 (1887a), 312, zit. Bachmann
(33)
- 35) Madinaveitia, J.: Biochemic. J. 32 (1938), 1806
- 36) Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz (13)
- 37) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 38) Isemain; Dejon u. Bouala: Presse Méd. (1952), 1635
- 39) Linquette; Goudemand; Pruvost u. Lorrain:
Presse Méd. (1951), 1584
- 40) Greif u. Wennig: Wien. med. Wschr. (1953), 353
- 41) Mendes de Leon: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 96 (1952), 2417
- 42) Scalabrino: Heparin-Symposion d. Società Lombarda di Scienze
Mediche e Biologiche, 19.12.1955, Mailand
- 43) Ferenczi, A.: Zschr. inn. Med. 13 (1958), 601
- 44) Schmidt, R.: Therapie u. Prophylaxe innerer Krankheiten, Urban
und Schwarzenberg, Berlin/Wien, 1943 S. 455

Ich danke Herrn Professor Dr. W. SEITZ für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. H. MATHIES für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit sowie Herrn Dipl. -Math. K. LIEBRICH für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 15. Juni 1935 wurde ich als zweite Tochter des Diplomlandwirtes Hans Christoph Hiekmann und seiner Ehefrau Hildegard, geborene Mauk, in Cottbus geboren.

Von 1941 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Stradow (Mark Brandenburg) und anschliessend bis 1951 die höheren Mädchenschulen in Vetschau und Beuerberg (Max-Josef-Stift). In den Jahren 1951 bis 1954 besuchte ich die Oberrealschule in Bad Tölz und bestand dort die Reifeprüfung am 13.7.1954.

Im Sommersemester 1955 begann ich mit dem Studium der Naturwissenschaften an der Universität München und im Wintersemester 1955/56 mit dem der Medizin. Das Physikum bestand ich am 25.2.1958. Meine klinischen Semester belegte ich ebenfalls alle in München und bestand am 19.9.1961 die ärztliche Prüfung.

Seit dem 22.7.1960 bin ich mit Priv. Doz. Dr. Ernst Waidl verheiratet.

